

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Luxturna 5×10^{12} vektorgenom/ml koncentrat och vätska till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2.1 Allmän beskrivning

Voretigen neparvovek är en genöverföringsvektor som utnyttjar kapsiden av en adenoassocierad viral vektor av serotyp 2 (AAV2) för överföring av 65 kDa cDNA av humant retinalt pigmentepitel protein (hRPE65) till näthinnan. Voretigen neparvovek tillverkas av vildtyps- AAV2 med rekombinant DNA-teknik.

2.2 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje milliliter koncentrat innehåller 5×10^{12} vektorgenom (vg).

Varje injektionsflaska av Luxturna innehåller 0,5 ml extraherbart koncentrat (motsvarande $2,5 \times 10^{12}$ vektorgenom), vilket förutsätter en spädning på 1:10 före administrering, se avsnitt 6.6.

Efter spädning av 0,3 ml koncentrat med 2,7 ml lösningsmedel innehåller varje ml 5×10^{11} vektorgenom. Varje dos på 0,3 ml Luxturna innehåller $1,5 \times 10^{11}$ vektorgenom.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat och vätska till injektionsvätska, lösning.

Efter att de tinat upp är både koncentratet och vätskan klara, färglösa vätskor med ett pH på 7,3.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Luxturna är avsett för vuxna och barn som har synförlust förorsakad av hereditär retinaldystrofi på grund av bekräftade bialleliska *RPE65* mutationer och som har tillräckligt med viabla näthinneceller.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandlingen bör påbörjas och administreras av en näthinnekirurg med erfarenhet av makulakirurgi.

Dosering

Patienterna får en (1) engångsdos med $1,5 \times 10^{11}$ vektorgenom voretigen neparvovek i vardera öga. Varje dos med en total volym på 0,3 ml injiceras i det subretinala rummet. Administreringen i vardera öga utförs separat på skilda dagar med tätt tidsintervall som dock inte får vara kortare än 6 dygn.

Immunomodulatorisk behandling

Innan immunomodulatorisk behandling påbörjas och före administrering av voretigen neparvovek ska patienten undersökas med tanke på minsta symtom på aktiv infektionssjukdom i kroppen, och om sådan infektion föreligger, ska behandlingen skjutas upp tills patienten återhämtat sig.

Det rekommenderas att den immunomodulatoriska behandlingen som ses i schemat nedan (tabell 1) påbörjas 3 dygn innan voretigen neparvovek administreras i det första ögat. Inledningen av den immunomodulatoriska behandlingen för det andra ögat ska följa samma schema och ersätta slutförandet av den immunomodulatoriska behandlingen för det första ögat.

Tabell 1 Pre- och postoperativ immunomodulatorisk behandling för varje öga

Preoperativt	3 dygn före administrering av Luxturna	Prednison (eller motsvarande) 1 mg/kg/dygn (högst 40 mg/dygn)
Postoperativt	4 dygn (inklusive administreringsdagen)	Prednison (eller motsvarande) 1 mg/kg/dygn (högst 40 mg/dygn)
	Efterföljt i 5 dygn	Prednison (eller motsvarande) 0,5 mg/kg/dygn (högst 20 mg/dygn)
	Efterföljt av 5 dygn med 1 dos vartannat dygn	Prednison (eller motsvarande) 0,5 mg/kg vartannat dygn (högst 20 mg/dygn)

Specialpopulationer

Äldre

Säkerhet och effekt av voretigen neparvovek hos patienter i åldern ≥ 65 år har inte fastställts. Data är begränsade. Någon dosjustering för äldre är dock inte nödvändig.

Lever- och njursvikt

Säkerhet och effekt av voretigen neparvovek hos patienter med lever- eller njursvikt har inte fastställts. Ingen dosjustering behövs för dessa patienter (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för voretigen neparvovek för barn i åldern upp till 4 år har inte fastställts. Data är begränsade. Någon dosjustering för pediatriska patienter är inte nödvändig.

Administreringssätt

Subretinal användning.

Luxturna är en steril konzentratlösning för subretinal injektion som ska tinas upp och spädas innan den administreras (se avsnitt 6.6).

Detta läkemedel får inte administreras med intravitreal injektion.

Luxturna är en injektionsflaska för engångsanvändning och endosadministrering i endast ett (1) öga. Läkemedlet administreras i vardera öga genom subretinal injektion efter vitrektomi. För att undvika skada på fovea får läkemedlet inte administreras i omedelbar närhet av fovea (se avsnitt 4.4).

Voretigen neparvovek ska administreras i operationssal under kontrollerade aseptiska förhållanden. Patienten bör få adekvat anestesi före ingreppet. Pupillen i ögat som ska injiceras måste vara dilaterad och en mikrobicid med brett spektrum bör administreras topikalt före det kirurgiska ingreppet i enlighet med gängse medicinsk praxis.

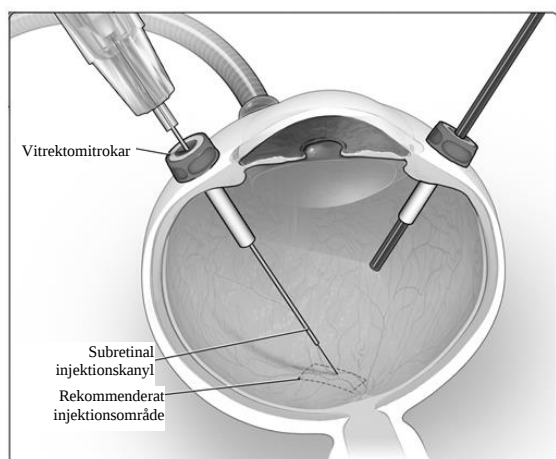
Anvisningar för beredning, oavsiktlig exponering och kassering av Luxturna finns i avsnitt 6.6.

Administrering

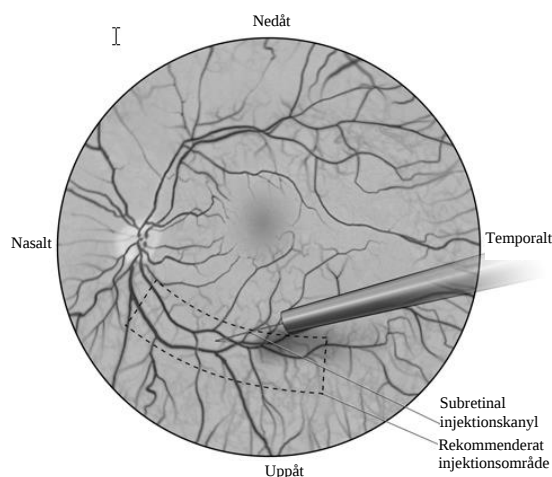
Följ dessa steg för att administrera voretigen neparvovek till patienter:

- Efter spädning och före administrering ska Luxturna inspekteras visuellt. Om synliga partiklar, grumlighet eller missfärgning ses, får läkemedlet inte användas.
- Koppla sprutan med det utspädda läkemedlet till förlängningsslangen och mikrokanylen för subretinal injektion. Läkemedlet injiceras långsamt genom förlängningsslangen och mikrokanylen för subretinal injektion i syfte att eliminera eventuella luftbubblor i systemet.
- Läkemedelsvolymen som avses för injektionen fastställs i sprutan genom att dra kolvspetsen till linjen som markerar 0,3 ml.
- Efter avslutad vitrektomi administreras Luxturna genom subretinal injektion med användning av en injektionskanyl avsedd för subretinal injektion införd via pars plana (figur 1A).
- Under direkt visualisering placeras spetsen av den subretinala injektionskanylen i kontakt med näthinneytan. Det rekommenderade injektionsstället bör lokaliseras längs den övre vaskulära arkaden, minst 2 mm distalt om foveamittpunkten (figur 1B). En liten mängd av läkemedlet injiceras långsamt ända tills antydning till en initial subretinal blåsa ses. Därefter injiceras den återstående volymen långsamt ända till den totala volymen på 0,3 ml är deponerad.

Figur 1A Den subretinala injektionskanylen införs via pars plana



Figur 1B Spetsen på den subretinala injektionskanylen placerad inom det rekommenderade injektionsområdet (kirurgperspektiv)



- Efter avslutad injektion avlägsnas den subretinala injektionskanylen från ögat.
- Eventuellt överblivet läkemedel måste kasseras efter injektionen. Reservsprutan får inte bevaras.
- Vätskan i ögat utbyts mot luft, varvid dränage av vätska nära retinotomin som uppkom under den subretinala injektionen noggrant måste undvikas.
- Patientens huvud positioneras i ryggliggande position omedelbart efter ingreppet, och därefter, sedan patienten lämnat operationssalen, bör patienten bibehålla huvudets position i 24 timmar.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Okulär eller periokulär infektion.

Aktiv intraokulär inflammation.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Subretinala injektionsrelaterade reaktioner

Korrekt aseptisk teknik måste alltid följas då Luxturna bereds och administreras.

Följande biverkningar har observerats till följd av administreringsprocessen:

- Ögoninflammation (inklusive endoftalmit), näthinneperforation och näthinneavlossning. Patienterna ska instrueras att omedelbart rapportera alla symtom som kan antyda endoftalmit eller näthinneavlossning och behandlas enligt detta.
- Näthinnestörning (uttunning av fovea, förlust av foveafunktionen), makulahål, makulopati (epiretinalt membran, makula pucker) och ögonstörning (foveal avlossning).
- Ökat intraokulärt tryck. Det intraokulära trycket bör följas före och efter administrering av läkemedlet och behandlas enligt detta. Patienterna bör instrueras att undvika resor med flyg eller resor till högt belägna ställen överhuvudtaget ända tills luftbubblan som uppkommit som ett resultat av administrering av Luxturna helt försvunnit ur ögat. Det kan ta upp till en vecka eller mera innan luftbubblan försvunnit ur ögat; att detta verkligen skett bör bekräftas med oftalmologisk undersökning. En plötslig förflyttning till högt belägen plats med luftbubblan kvar i ögat kan leda till en ökning av ögontrycket och irreversibel synförlust.

Under veckorna efter behandlingen kan övergående synstörningar förekomma, t.ex. dimsyn och fotofobi (se avsnitt 4.8). Patienterna bör instrueras att uppsöka sin läkare om synstörningarna inte försvinner. Patienterna bör undvika simning på grund av den ökade risken för ögoninfektion. Patienterna bör undvika belastande fysisk aktivitet på grund av den ökade risken för ögonskada. Patienterna kan återuppta simning och belastande aktivitet tidigast efter 1–2 veckor enligt inrådan av sin läkare.

Vektorsutsöndring

Övergående, lindrig utsöndring av vektorer kan förekomma med patientens tårar (se avsnitt 5.2). Patienterna/vårdgivare bör informeras om korrekt handläggande av avfallsmaterial av bandage, tårar och nässekret, vilket kan innebära förvaring av avfallsmaterial i slutna påsar före avfallshanteringen. Dessa handläggningsföreskrifter bör följas i 14 dygn efter administrering av voretigen neparvovek. Patienterna/vårdgivarna rekommenderas använda handskar vid förbandomläggning och hantering av avfall, särskilt om vårdgivaren är gravid, ammar eller har försvagat immunförsvar.

Donation av blod, organ, vävnad och celler

Patienter som behandlats med Luxturna ska inte donera blod, organ, vävnader eller celler för transplantation.

Immunogenicitet

För att minska den potentiella risken för immunogenicitet, bör patienterna få systembehandling med kortikosteroider före och efter den subretinala injektionen av voretigen neparvovek i båda ögonen (se avsnitt 4.2). Kortikosteroider kan minska de immunreaktioner som potentiellt kan förekomma mot vektorkapsiden (adenoassocierad viral vektor av serotyp 2 [AAV2]) eller mot den transgena produkten (retinalt pigmentepitel 65 kDa protein [RPE65]).

Natriumhalt

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga kliniskt signifikanta interaktioner är kända. Inga interaktionsstudier har utförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

På basis av både icke-kliniska och kliniska studier med AAV2-vektorer och mot bakgrund av att Luxturna administreras subretinalt, är det synnerligen osannolikt att AAV-vektorer skulle förorsaka oavsiktlig germinalcellstransmission.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användning av voretigen neparvovek hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Luxturna under graviditet.

Amning

Luxturna har inte undersökts hos ammande kvinnor. Det är okänt om voretigen neparvovek utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med voretigen neparvovek efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Inga kliniska uppgifter om läkemedlets inverkan på fertilitet föreligger. Inverkan på fertiliteten hos honor och hanar har inte utretts med djurstudier.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Voretigen neparvovek har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna kan uppleva övergående synstörningar efter subretinal injektion av Luxturna. Patienterna bör inte framföra fordon eller använda tunga maskiner förrän synfunktionen återställts i tillräcklig grad, enligt ögonläkarens bedömning.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I de kliniska fas I- och fas III- studierna förekom det tre icke-allvarliga biverkningar bestående av retinala utfällningar hos 3 av 41 (7 %) personer vilka ansågs vara relaterade till voretigen neparvovek. Alla dessa tre biverkningar bestod av övergående förekomst av symtomfria subretinala utfällningar nedanför det retinala injektionsstället, 1-6 dygn efter injektionen och de upplöstes utan komplikationer.

Allvarliga biverkningar förknippade med administreringsingreppet rapporterades hos tre personer. En (1) av 41 (2 %) patienter rapporterade en allvarlig biverkning av ökat intraokulärt tryck (sekundärt till administrering av depåsteroid) som associerades med behandling av endoftalmit i association till administreringsförfarandet och ledde till optikusatrofi, och en (1) av 41 (2 %) patienter rapporterade en allvarlig händelse gällande näthinneförändring (förlust av foveal funktion) som bedömdes vara relaterad till administreringsförfarandet. En (1) av 41 (2 %) patienter rapporterade en allvarlig händelse gällande näthinneavlossning som bedömdes vara relaterad till administreringsförfarandet.

De vanligaste biverkningarna (incidens $\geq 5\%$) som var relaterade till administreringsförfarandet var konjunktival hyperemi, katarakt, ökat intraokulärt tryck, näthinneperforation, dellen, makulahål, subretinala utfällningar, ögoninflammation, ögonirritation, ögonvärk och makulopati (veck på makulaytan).

Biverkningar i tabellform

Biverkningarna uppräknas enligt organklass och frekvens enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2 Biverkningar relaterade till voretigen neparvovek

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Ögon	Vanliga	Retinala utfällningar
	Ingen känd frekvens	Korioretinal atrofi*
*Inkluderar retinal degeneration, retinal depigmentering och atrofi vid injektionsstället		

Tabell 3 Biverkningar relaterade till administreringsförfarandet

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Psykiska störningar	Vanliga	Ångest
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk, yrsel
Ögon	Mycket vanliga	Konjunktival hyperemi, katarakt
	Vanliga	Näthinneperforation, dellen, makulahål, ögoninflammation, ögonirritation, ögonvärk, makulopati, korioidablödning, konjunktival cysta, ögonstörning, ögonsvullnad, känsla av främmande kropp i ögonen, makuladegeneration, endoftalmit, näthinneavlossning, näthinnestörning, näthinneblödning
	Ingen känd frekvens	Glaskroppsgtrumling, korioretinal atrofi*
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående, kräkning, smärta i övre buken, läppsmärta
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hudutslag, ansiktssvullnad
Undersökningar	Mycket vanliga	Ökat intraokulärt tryck
	Vanliga	Elektrokardiogram inversion av T-vågor
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Vanliga	Komplikation vid endotrakeal intubering, sårruptur
*Inkluderar retinal degeneration, retinal depigmentering och atrofi vid injektionsstället		

Beskrivning av utvalda biverkningar

Korioretinal atrofi

Korioretinal atrofi har rapporterats som en biverkning efter godkännandet för försäljning och rapporterats som progressiv hos vissa patienter. Händelserna bedömdes tidsmässigt relaterade till behandlingen och uppskattades ha uppstått i det behandlade området för den subretinala blåsan och utanför blåsans område. Retinal atrofi kan involvera fovea med eventuellt negativa effekter på centrala synfätet.

Efter rapporter om korioretinal atrofi tiden efter godkännandet för försäljning, utfördes en retrospektiv granskning av ögonbottenfotografier tillgängliga från 39 av 41 patienter som inkluderades i de kliniska studierna.

I fas 3-studien upptäcktes korioretinal atrofi av makula i behandlade ögon hos 15,4% före behandling, hos 42,6 % vid år 1 och hos 55,6 % efter år 1. I fas 1-studien fanns korioretinal atrofi av makula hos 35 % före behandling, hos 66,7 % vid år 1 och hos 73,9 % efter år 1. Obehandlade kontrollögon visade följande frekvenser av korioretinal atrofi: 5,9 % vid baslinjen och 11,1 % vid år 1 i fas 3-studien; 40 % vid baslinjen, 42,9 % vid år 1 och 41,7 % efter år 1 i fas 1-studien.

Några av dessa atrofier involverade fovea. I fas 3-studien var fovean involverad i 1,9 % av de behandlade ögonen före behandling, såväl som vid år 1, och i 5,6 % efter år 1. I fas 1-studien var fovean involverad i 30 % av de behandlade ögonen före behandling, hos 38,9 % vid år 1 och hos 47,8 % efter år 1. I fas 3-studien involverade inte atrofier i obehandlade kontrollögon fovea. I fas 1-studien involverade 40 % av atrofierna i obehandlade kontrollögon fovea vid baslinjen, 42,9 % vid år 1 och 33,3 % efter år 1.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns ingen klinisk erfarenhet av överdosering med voretigen neparvovek. I fall av överdosering rekommenderas symtomatisk och supportiv behandling enligt behandlande läkares bedömning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid ögonsjukdomar, övriga medel vid ögonsjukdomar, ATC-kod: S01XA27.

Verkningsmekanism

Det 65-kilodaltons protein som är specifikt för näthinnans pigmentepitel (RPE65) finns lokaliserat i näthinnans epiteliala pigmentceller och konverterar all-trans-retinol till 11-cis-retinol som sedan bildar kromoforen 11-cis-retinal under syncykeln (retinoidcykeln). Dessa steg är kritiska för konversionen av en ljusfoton till en elektrisk signal i näthinnan. Mutationer av genen *RPE65* leder till nedsatt eller obefintlig aktivitet av RPE65 all-trans-retinyl isomeras, vilket blockerar syncykeln och leder till synförlust. Med tiden ackumuleras toxiska prekursorer vilket leder till att näthinnans pigmentepitelceller dör och därefter till progressiv fotoreceptorcelldöd. Personer med biallelisk retinaldystrofi associerad med mutation i *RPE65* har ofta redan i sin barndom eller tonår synförlust och nedsättning av synskärpa och synfält; denna synförlust leder till sist till total blindhet.

Då voretigen neparvovek injiceras i det subretinala rummet, sker transduktion av näthinnans epiteliala pigmentceller med cDNA:t som kodar för normalt humant RPE65 protein (genaugmentationssterapi), vilket gör återställning av syncykeln möjlig.

Klinisk effekt och säkerhet

Långtidssäkerheten och -effekten av Luxturna bedömdes i en fas I säkerhets- och dosökningsstudie (101), där 12 patienter fick en subretinal injektion av voretigen neparvovek i ena ögat; i en uppföljningsstudie (102), där voretigen neparvovek administrerades i det kontralaterala ögat hos 11 av de 12 patienter som deltog i dosökningsstudien; i en ettårs kontrollerad, öppen fas III-studie (301), där 31 patienter randomiserades med på två kliniker; och i en uppföljningsstudie till fas III-studien, där 9 kontrollpatienter korsade över och fick interventionsbehandlingen. Totalt 41 patienter (81 ögon som injicerades [1 patient i fas I-studien uppfyllde inte urvalskriterierna för en andra injektion]) deltog i det kliniska programmet. Alla som deltog hade Lebers kongenitala amauros och en del kan dessutom ha haft tidigare ställda eller andra tilläggsdiagnoser, inklusive retinitis pigmentosa. För alla deltagare fastställdes förekomsten av bialleliska mutationer i *RPE65* och ett tillräckligt antal viabla näthinneceller (ett område av näthinnan inom den posteriora polen omfattande en tjocklek >100 mikrometer enligt optisk koherenstomografi [OCT]).

Fas III-studie

Studie 301 var en öppen, randomiserad, kontrollerad studie. I studien deltog 31 patienter, 13 män och 18 kvinnor. Den genomsnittliga åldern var 15 år (variationsvidden 4 till 44 år); 64 % var pediatrika patienter (n = 20, ålder från 4 till 17 år) och 36 % var vuxna (n = 11). Alla patienter hade diagnosen Lebers kongenitala amauros på grund av *RPE65* mutationer som fastställts av ett certifierat laboratorium genom genetisk analys.

21 patienter randomiserades till att få en subretinal injektion av voretigen neparvovek. Utgångsvärdet för synskärpan (LogMAR) i det första ögat för dessa deltagare var 1,18 (0,14), medelvärde (SE). En patient avbröt före behandlingen. 10 patienter randomiserades till kontrollgruppen (ingen intervention). Utgångsvärdet för synskärpan (LogMAR) i det första ögat för dessa patienter var 1,29 (0,21), medelvärde (SE). En deltagare i kontrollgruppen återtog sitt samtycke och studien avbröts för denna patientens del. De 9 patienter som randomiserades till kontrollgruppen korsade över och fick en subretinal injektion av voretigen neparvovek efter 1 års uppföljning. Alla ögon behandlades genom administrering av en (1) subretinal injektion med $1,5 \times 10^{11}$ vektorgenom voretigen neparvovek i en total volym på 300 µl. Tidsintervallet mellan injektionen av ögonen för varje patient var 6–18 dygn.

Det primära effektmåttet för fas III-studien mätte den genomsnittliga förändringen mellan utgångsvärdet och ettårsvärdet enligt binokulär multiluminescensmobilitetstestning (MLMT) och detta värde jämfördes mellan interventionsgruppen och kontrollgruppen. MLMT har utformats så att den mäter förändringar i den funktionella synförmågan, specifikt förmågan hos en person att navigera en rutt exakt och med rimlig hastighet vid olika nivåer av belysning i omgivningen. Denna förmåga beror på personens synskärpa, synfält och graden av nyktalopi (minskad förmåga att förnimma och/eller se i svagt ljus). Alla dessa funktioner påverkas specifikt av den *RPE65* mutationsassocierade näthinnesjukdomen. I fas III-studien använde MLMT sju nivåer av belysning från 400 lux till 1 lux (vilket motsvarar belysningen exempelvis från ett starkt belyst kontor till en månfri sommarnatt). Testningen av varje deltagare videobandades och genomgick bedömning av självständiga bedömare. En positiv förändring i poängtalet betyder att personen genomförde MLMT på en lägre ljusnivå och ett luxvärde på 6 betyder den bästa tänkbara förbättringen i MLMT. Tre sekundära effektmått testades också: full-field light sensitivity threshold (FST) testing med vitt ljus; ändringen i MLMT-poängtalet för det förstbehandlade ögat; och testning av synskärpan (visual acuity, VA).

Före interventionen godkändes deltagare i mobilitetstestet med ett poängtal mellan 4 och 400 lux belysning.

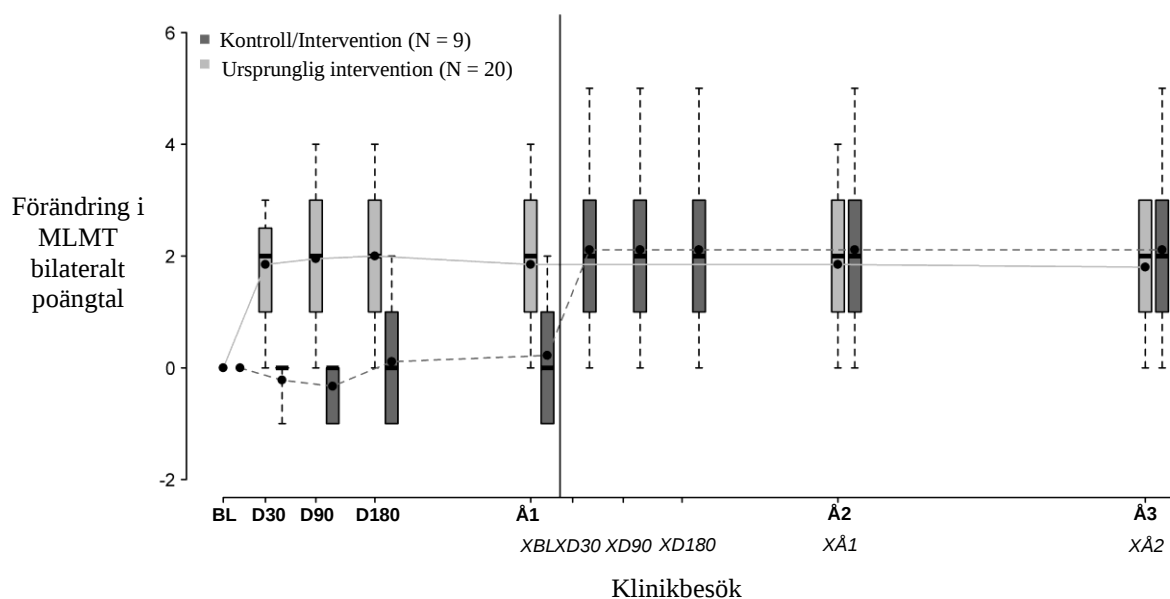
Tabell 4 **Ändringar i MLMT-poängtal: år 1, jämfört med utgångsläget (ITT population: n = 21 intervention, n = 10 kontroll)**

Ändring i MLMT-poängtal	Skillnad (95% KI) Intervention-kontroll	p-värde
med binokulärt seende	1,6 (0,72–2,41)	0,001
endast med det förstbehandlade ögat	1,7 (0,89–2,52)	0,001
endast med ögat som behandlades som andra	2,0 (1,14–2,85)	< 0,001

Ändringen i MLMT-poängtalet vid monokulärt seende blev signifikant bättre i behandlingsgruppen och var lik resultaten för binokulärt seende (se tabell 4).

Figur 2 visar effekten av läkemedlet under 3 år i gruppen som behandlades med voretigen neparvovek samt effekten i kontrollgruppen efter överkorsningen till subretinal injektion med voretigen neparvovek. Signifikanta skillnader gällande binokulärt seende enligt MLMT-testning konstaterades dag 30 i gruppen som behandlades med voretigen neparvovek, och dessa skillnader bibehölls under de återstående uppföljningsbesöken under hela treårsperioden jämfört med ingen ändring i kontrollgruppen. Efter överkorsning till behandlingen med subretinal injektion av voretigen neparvovek uppvisade emellertid patienterna i kontrollgruppen likadant svar på behandlingen med voretigen neparvovek som patienterna i voretigen neparvovek behandlingsgruppen.

Figur 2 **Ändring i MLMT-poängtal under binokulär syn under tiden före/efter exponering för voretigen neparvovek**



Varje ruta anger det mellersta 50 % av distributionen av ändringen i MLMT-poängtalet. De vertikala punktstrecken anger ytterligare 25 % över respektive under rutan. Den horisontella linjen inom varje ruta anger medianvärdet. Punkten inom varje ruta anger medeltalet. Det obrutna strecket förenar medeltalen för ändringen i MLMT-poängtalet vid behandlingsgruppens besök. Punktstreckets förenar medeltalen för ändringen i MLMT-poängtalet vid kontrollgruppens besök och inkluderar fem besök under det första året för dem som inte fick voretigen neparvovek. Kontrollgruppen fick voretigen neparvovek efter 1 års observation.

BL (Baseline): utgångsvärde (baseline);

D30, D90, D180: 30, 90 och 180 dygn efter studiestart;

Å1, Å2, Å3: ett, två och tre år efter studiestart.

XBL; XD30; XD90; XD180: utgångsvärde, 30, 90 och 180 dygn efter studiestart för överkorsade kontrollgruppen;

XÅ1; XÅ2: ett och två år efter studiestart för överkorsade kontrollgruppen.

Resultaten av full-field light sensitivity testing under första studieåret: vitt ljus [Log10(cd.s/m²)] visas i tabell 5 nedan:

Tabell 5. Full-field light sensitivity testing

Full-Field Light Sensitivity Testing – förstbehandlade ögat (ITT)			
	Intervention, N = 21		
	Utgångsvärde	År 1	Ändring
N	20	20	19
Medeltal (SE)	-1,23 (0,10)	-3,44 (0,30)	-2,21 (0,30)
	Kontroll, N = 10		
N	9	9	9
Medeltal (SE)	-1,65 (0,14)	-1,54 (0,44)	0,12 (0,45)
	Skillnad (95% KI) (Intervention-kontroll) -2,33 (-3,44, -1,22), p <0,001		
Full-Field Light Sensitivity Testing – andra behandlade ögat (ITT)			
	Intervention, N = 21		
	Utgångsvärde	År 1	Ändring
N	20	20	19
Medeltal (SE)	-1,35 (0,09)	-3,28 (0,29)	-1,93 (0,31)
	Kontroll, N = 10		
N	9	9	9
Medeltal (SE)	-1,64 (0,14)	-1,69 (0,44)	0,04 (0,46)
	Skillnad (95% KI) (Intervention-kontroll) -1,89 (-3,03, -0,75), p=0,002		
Full Field Light Sensitivity Testing – medelvärde för båda ögonen (ITT)			
Skillnad (95% KI) (Intervention-kontroll): -2,11 (-3,19, -1,04), p <0,001			

Förbättring i full-field light sensitivity upprätthölls i upp till 3 år efter exponeringen för voretigen neparvovek.

Ett år efter exponering för voretigen neparvovek förekom förbättring i synskärpan på minst 0,3 LogMAR hos 11/20 (55 %) förstbehandlade ögon och hos 4/20 (20 %) ögon som behandlades som andra i interventionsgruppen; ingen i kontrollgruppen upplevde liknande förbättring av synskärpan varken i ögat som behandlades först eller i ögat som behandlades därefter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Voretigen neparvovek förväntas bli upptaget av celler genom heparinsulfatproteoglykanreceptorer and att nedbrytas av endogena proteiner och katabola DNA-omsättningsvägar.

Nonklinisk biodistribution

Biodistributionen av voretigen neparvovek bedömdes tre månader efter subretinal administrering till icke-humana primater. De högsta värdena för förekomsten av vektor-DNA-sekvenser identifierades i intraokulära vätskor (vätska i främre ögonkammare och glaskroppsvätska) i ögon som fått en vektorinjektion. Låga nivåer av vektor-DNA-sekvenser konstaterades i synnerven i ögon som injicerats med vektor, i synnervskorsningen, mjälten och levern, samt sporadiskt i magsäcken och lymfknutorna. I ett djur som fått voretigen neparvovek $7,5 \times 10^{11}$ vektorgenom (5-faldigt den rekommenderade dosen per öga) identifierades vektor-DNA-sekvenser i tjocktarmen, duodenum och trakea. Vektor-DNA-sekvenser identifierades inte i gonaderna.

Klinisk farmakokinetik och vektorutsöndring

Vektorutsöndring och biodistribution i tårvätska från båda ögonen, serum och helblod utreddes hos patienter i den kliniska fas III-studien. Hos 13/29 (45 %) patienter som fick bilateral administrering identifierades voretigen neparvovek vektor-DNA-sekvenser i tårvätskeprover; de flesta av dessa patienter var vektor-DNA-sekvensnegativa efter dag 1-besöket efter injektionen, men fyra av dessa patienter hade positiva resultat i prover på tårvätska efter den första dagen, en (1) patient upp till dag 14 efter injektion av det andra ögat. Vektor-DNA-sekvenser identifierades i serumet hos 3/29 (10 %) patienter, vilket inkluderar två med positiva fynd i tårvätskan, endast upp till dag 3 efter vardera injektionen. Totalt sett identifierades övergående och låga nivåer av vektor-DNA i tårvätskan och ibland i serumprover av 14/29 (48 %) patienter i fas III-studien.

Farmakokinetiken i särskilda populationer

Inga farmakokinetiska studier har gjorts med voretigen neparvovek i särskilda populationer.

Lever- och njursvikt

Luxturna injiceras direkt i ögat. Man förväntar sig ingen inverkan på läkemedlets kliniska effekt eller säkerhet av lever- eller njurfunktionen, cyrokrom-P450-polymorfism eller åldrande. Därför behövs ingen dosjustering för patienter med lever- eller njursvikt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Okulär histopatologi som utförts på ögon av hund och icke-humana primater som exponerats för voretigen neparvovek uppvisade endast lindriga förändringar som för det mesta berodde på läkning efter skada på grund av det kirurgiska ingreppet. I en tidigare toxikologistudie administrerades en liknande AAV2-vektor subretinalt till hundar i en dos som var 10-faldigt högre än den rekommenderade dosen. Detta resulterade i fokal retinal toxicitet och histologiskt inflammationscellsinfiltrat i områden som exponerats för vektorn. I övrigt konstaterades i nonkliniska studier med voretigen neparvovek tillfälliga och enskilda inflammatoriska celler i näthinnan utan uppenbara tecken på näthindegeneration. Efter administrering av en engångsdos av vektor, uppkom det motkroppar mot AAV2-vektorkapsid hos hund, men inte hos naiva non-humana primater.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Koncentrat

Natriumklorid,
Natriumdivätefosfatmonohydrat (för justering av pH),
Dinatriumvätefosfatdihydrat (för justering av pH),
Poloxamer 188,
Vatten för injektionsvätskor.

Vätska

Natriumklorid,
Natriumdivätefosfatmonohydrat (för justering av pH)
Dinatriumvätefosfatdihydrat (för justering av pH),
Poloxamer 188,
Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oöppnade frysta injektionsflaskor

3 år

Efter upptinande

Sedan läkemedlet tinat får det inte återfrysas och ska lämnas i rumstemperatur (under 25 °C).

Efter spädning

Efter spädning under aseptiska förhållanden måste lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, får förvaringstiden i rumstemperatur (under 25 °C) inte överskrida 4 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Koncentratet och vätskan måste förvaras och transporteras i fruset tillstånd vid ≤ -65 °C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter upptining och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Koncentrat

0,5 ml extraherbar koncentration i injektionsflaska på 2 ml tillverkad av cyklisk olefinpolymer försedd med en klorbutyl gummipropp och krage av aluminium med snäpplock.

Spädningsvätska

1,7 ml extraherbar volym av spädningsvätska i injektionsflaska på 2 ml tillverkad av cyklisk olefinpolymer försedd med en klorbutyl gummipropp och krage av aluminium med snäpplock.

Varje skyddspåse av folie innehåller en kartong med 1 injektionsflaska med 0,5 ml koncentration och 2 injektionsflaskor innehållande spädningsvätska (på 1,7 ml vardera).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade organismer. Personlig skyddsutrustning (inklusive laboratorierock, skyddsglasögon och handskar) ska bäras vid hantering eller administrering av voretigen neparvovek.

Förberedelse före administrering

Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska med koncentration och 2 injektionsflaskor med spädningsvätska för engångsbruk.

Före administrering ska Luxturna inspekteras visuellt. Om synliga partiklar, grumlighet eller missfärgning ses, får injektionsflaskan med engångsdosen inte användas.

Beredning av Luxturna ska ske under aseptiska förhållanden inom 4 timmar före administrering påbörjas och i enlighet med följande rekommenderade förfaringssätt.

Låt en (1) injektionsflaska innehållande engångsdos med koncentrat och två injektionsflaskor med spädningsvätska tina i rumstemperatur. När alla 3 injektionsflaskor (1 injektionsflaska med koncentrat och 2 injektionsflaskor med spädningsvätska) är upptinade bör spädning påbörjas. För att blanda innehållet, vänd försiktigt på injektionsflaskorna fem gånger.

Inspektera injektionsflaskorna med tanke på eventuella synliga partiklar eller andra avvikelser. Om avvikelser eller synliga partiklar föreligger, rapportera detta till innehavaren av godkännande för försäljning och använd inte läkemedlet.

Överför 2,7 ml spädningsvätska ur de två tinade injektionsflaskorna till en steril, tom injektionsflaska av glas på 10 ml med hjälp av en 3 ml spruta.

För spädning, dra upp 0,3 ml av tinat koncentrat i en 1 ml spruta och tillsätt detta i den sterila injektionsflaskan på 10 ml som innehåller spädningsvätskan. För att blanda innehållet korrekt, vänd försiktigt på injektionsflaskan åtminstone fem gånger. Undersök visuellt om några partiklar kan ses. Den spädda lösningen ska vara klar eller lätt opalescent. Märk 10 ml-flaskan av glas innehållande det utspädda koncentratet med: "Utspädd Luxturna".

Bered inte injektionssprutorna om injektionsflaskan visar sig vara skadad eller om det finns några synliga partiklar. Bered injektionssprutorna genom att dra upp 0,8 ml av den utspädda lösningen i en steril 1 ml spruta. Upprepa denna procedur för beredning av reservspruta. Sprutorna innehållande läkemedlet ska därefter överföras i en behållare avsedd för transport och transporteras till operationsavdelningen.

Åtgärder som ska vidtas vid oavsiktlig exponering

Oavsiktlig exponering måste undvikas. Lokala säkerhetsföreskrifter måste följas vid beredning, administrering och hantering av voretigen neparvovek.

- Personlig skyddsutrustning (inklusive laboratorierock, skyddsglasögon och handskar) ska användas då voretigen neparvovek hanteras eller administreras.
- Oavsiktlig exponering för voretigen neparvovek, inklusive kontakt med hud, ögon och slemhinnor, måste undvikas. Alla eventuella exponerade sår ska täckas över före hantering av läkemedlet.
- Allt spill av voretigen neparvovek måste hanteras med virusdödande medel, t.ex. 1 % natriumhypokloritlösning, och torkas upp med absorberande material.
- Alla material som kan ha kommit i kontakt med voretigen neparvovek (t.ex. injektionsflaska, spruta, kanyl, gasbinda, handskar, masker eller förband) måste kasseras enligt lokala säkerhetsföreskrifter.

Oavsiktlig exponering

- I fall av oavsiktlig yrkesmässig exponering (t.ex. stänk mot ögonen eller slemhinnor), skölj i minst 5 minuter med rent vatten.
- I fall av exponering av hud som inte är intakt eller av nålstick, rengör området grundligt med tvål och vatten och/eller med desinfektionsmedel.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas vid kassering av läkemedlet

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade organismer. Oanvänt läkemedel eller material måste kasseras enligt lokala riktlinjer för läkemedelsavfall.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1331/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22 november 2018
Datum för den senaste förnyelsen: 24 juli 2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Spark Therapeutics Inc.
3737 Market Street, Suite 1300
Philadelphia
PA19104
USA

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Tyskland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
 - när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.
- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innan Luxturna lanseras i varje medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning (MAH) komma överens om utbildningsprogrammets innehåll och format, inklusive kommunikationsmedia, distributionsvägar och andra aspekter av programmet, med den lokala myndigheten.

MAH ska säkerställa att läkemedlet, i varje medlemsstat där Luxturna marknadsförs, distribueras via behandlingsavdelning och apotek där kvalificerad personal (dvs. vitreoretinalkirurger och farmaceuter eller sjukvårdspersonal) har deltagit i det obligatoriska utbildningsprogrammet om användning av läkemedlet. Detta för att säkerställa att Luxturna används korrekt för att minimera riskerna som är förknippade med administreringen och/eller administreringsprocessen (ökat intraokulärt tryck, näthinneperforation, makulära störningar, katarakt, intraokulär inflammation och/eller infektion relaterad till ingreppet och näthinneavlossning, överföring till tredje part).

Kriterier för studiesite/behandlingsavdelning ska inkludera:

1. Närvaro av en specialistögonläkare med kompetens inom vård och behandling av patienter med nedärvd retinaldystrofi.
2. Närvaro av eller tillgång till en ögonkirurg med erfarenhet av sub-retinal kirurgi och kunskap att administrera Luxturna.
3. Tillgång till ett sjukhusapotek eller behörig sjukhusenhet som har möjlighet att hantera och bereda AAV vektor-baserade genterapiläkemedel.

Utbildning och instruktioner för säker hantering och kassering av exponerat avfallsmaterial i 14 dagar efter administrering av läkemedlet ska också tillhandahållas tillsammans med information om förbud att donera blod, organ, vävnader och celler för transplantation efter administrering av Luxturna.

Kvalificerad personal (dvs. vitreoretinalkirurger och farmaceuter eller sjukvårdspersonal) på behandlingsavdelningen ska tillhandahållas utbildningsmaterial innehållande:

- Produktinformation (SmPC);
- Kirurgisk utbildning för administrering av Luxturna, inklusive beskrivning av material och procedurer som behövs för att utföra sub-retinal injektion med Luxturna.

eller

- Utbildningsmanual för apotek, inklusive information om förberedelse och förvaring av Luxturna.

Patienter och deras vårdgivare ska förse med ett patientinformationspaket innehållande:

- Bipacksedel (PIL), som ska vara tillgänglig i olika format (inklusive förstorad utskrift och ljudfil).
- Ett patientkort
 - Belyser vikten av uppföljningsbesök och rapportering av biverkningar till patientens läkare.
 - Informera vårdpersonal att patienten har fått genterapi och vikten av att rapportera biverkningar.
 - Kontaktinformation för biverkningsrapportering.
 - Patientkortet kommer att vara tillgängligt i olika format, inklusive förstorad utskrift och som ljudfil. Information om hur man kan få tillgång till de speciella formaten kommer att finnas på patientkortet.

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfallodatum
CLTW888A12401: Säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkänts (PASS): För att ytterligare karaktärisera säkerheten, inklusive långsiktig säkerhet för Luxturna, ska sökanden genomföra och skicka in en studie baserad på data från ett sjukdomsregister över patienters synförlust på grund av hereditär retinaldystrofi på grund av bekräftade bialleliska <i>RPE65</i> mutationer.	30 juni 2030
AAV2-hRPE65v2-LTFU-01: För att ytterligare utvärdera långsiktig effekt och säkerhet för Luxturna hos vuxna och pediatrika patienter med synförlust på grund av hereditär retinaldystrofi på grund av bekräftade bialleliska <i>RPE65</i> mutationer, ska sökanden skicka in långsiktig effekt- och säkerhetsuppföljning hos studiedeltagare som fått Luxturna i det kliniska programmet (15 års uppföljning).	31 december 2031

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**SKYDDSPÅSE****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Luxturna 5×10^{12} vektorgenom/ml koncentrat och vätska till injektionsvätska, lösning
voretigen neparvovek

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml koncentrat innehåller 5×10^{12} vektorgenom.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumklorid, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumvätefosfatdihydrat, poloxamer 188, vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat och vätska till injektionsvätska, lösning

1 injektionsflaska koncentrat
2 injektionsflaskor vätska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För engångsadministrering via subretinal injektion i ett (1) öga.
Späds före användning.
Läs bipacksedeln före användning.
Subretinal användning efter spädning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras i fruset tillstånd vid $\leq -65\text{ °C}$.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade organismer.
Kassera i enlighet med lokala riktlinjer för läkemedelsavfall.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1331/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ MELLANFÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Luxturna 5×10^{12} vektorgenom/ml koncentrat och vätska till injektionsvätska, lösning
Voretigen neparvovek

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml koncentrat innehåller 5×10^{12} vektorgenom.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnena: natriumklorid, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumvätefosfatdihydrat, poloxamer 188, vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat och vätska till injektionsvätska, lösning

1 injektionsflaska koncentrat
2 injektionsflaskor vätska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För engångsadministrering via subretinal injektion i ett (1) öga.
Späds före användning.
Läs bipacksedeln före användning.
Subretinal användning efter spädning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras i fruset tillstånd vid ≤ -65 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade organismer.
Kassera i enlighet med lokala riktlinjer för läkemedelsavfall.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1331/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKANS ETIKETT (KONCENTRAT)

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Luxturna 5 x 10¹² vektor genom/ml koncentrat till injektionsvätska, lösning
voretigen neparvovek
Subretinal användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

Injektionsflaska innehållande engångsdos, 0,5 ml extraherbar volym

6. ÖVRIGT

Späds före användning.
Kassera oanvänd produkt.
Förvaras vid ≤ -65 °C.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSFLASKANS ETIKETT (VÄTSKA)

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Spädningsvätska för Luxturna

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1,7 ml extraherbar volym

6. ÖVRIGT

Förvaras vid ≤ -65 °C.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Luxturna 5×10^{12} vektorgenom /ml koncentrat och vätska till injektionsvätska, lösning
voretigen neparvovek

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Luxturna är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Luxturna
3. Hur Luxturna ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Luxturna ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Luxturna är och vad det används för

Luxturna är ett genterapeutiskt preparat med den aktiva substansen voretigen neparvovek.

Luxturna används för behandling av vuxna och barn med synförlust på grund av nedärvd nedbrytning av näthinnan på grund av mutationer i *RPE65*-genen. Dessa mutationer hindrar kroppen från att producera ett protein som behövs för synen, vilket leder till synförlust och slutligen till blindhet.

Den aktiva substansen i Luxturna heter voretigen neparvovek och är ett modifierat virus som innehåller en fungerande kopia av *RPE65*-genen. Efter injektion överför det modifierade viruset genen till cellerna i näthinnan, vävnadsskiktet i ögonbotten som detekterar ljus. Detta gör det möjligt för näthinnan att producera proteinerna som behövs för synen. Viruset som används för överföring av genen förorsakar inga sjukdomar hos människan.

Du kan få Luxturna endast om gentestning visar att din synförlust beror på mutationer i *RPE65*-genen.

2. Vad du behöver veta innan du får Luxturna

Du ska inte få Luxturna

- om du är allergisk mot voretigen neparvovek eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har en ögoninfektion.
- om du har en ögoninflammation.

Om något av det som står ovan gäller dig eller om du är osäker om något av det som står ovan, tala med läkare innan du får Luxturna.

Varningar och försiktighet

Innan du får behandling med Luxturna:

- Tala om för läkaren om du har tecken på en ögoninfektion eller ögoninflammation, t.ex. om du har röda ögon eller upplever ljuskänslighet, ögonsvullnad eller ögonvärk.
- Tala om för läkaren om du har någon form av aktiv infektion. Läkaren kan skjuta upp din behandling tills infektionen försvunnit, då detta läkemedel kan göra att din kropp får det svårare att motarbeta en infektion. Se även avsnitt 3.

Efter behandlingen med Luxturna:

- Sök genast läkarvård om det ena eller båda ögonen blir röda, börjar värka, blir känsliga för ljus, om du ser blixtar eller fläckar och prickar (flugseende) i synfältet eller om du märker försämring av någon form eller får dimsyn.
- Undvik flygresor och andra resor till höga höjder tills läkaren råder annat. I samband med behandlingen med detta läkemedel, för läkaren in en luftbubbla i ögat som långsamt absorberas av kroppen. Innan bubblan är fullständigt absorberad kan flygresor eller andra resor till höga höjder göra att bubblan blir större och medföra ögonskada, t.o.m. synförlust. Tala med läkare innan du reser.
- Du ska undvika simning på grund av den ökade risken för ögoninfektion. Tala med läkare innan du simmar efter behandling med Luxturna.
- Du bör undvika belastande fysisk aktivitet på grund av den ökade risken för ögonskada. Tala med läkare innan du påbörjar belastande fysisk aktivitet efter att du fått Luxturna.
- Du kan få övergående synstörningar, t.ex. ljuskänslighet och dimsyn. Tala om för din läkare om du upplever synstörningar. Läkaren kan hjälpa till med att minska obehaget som dessa övergående störningar ger.
- Den aktiva substansen i Luxturna kan tillfälligt utsöndras i dina tårar. Du och din vårdgivare ska därför lägga använda förband och avfallsmaterial som innehåller tårvätska och nassekret i slutna påsar före kassering med avfallet. Följ dessa säkerhetsåtgärder i 14 dagar.
- Du kanske inte kommer att kunna donera blod, organ, vävnader eller celler för transplantation efter behandling med Luxturna.

Barn och ungdomar

Luxturna har inte studerats för behandling av barn under 4 år. Data är begränsade.

Andra läkemedel och Luxturna

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller sjuksköterska innan du blir behandlad med Luxturna.

Påverkan av detta läkemedel på graviditet och det ofödda barnet är okänd. Som en försiktighetsåtgärd ska du inte få Luxturna om du är gravid.

Luxturna har inte undersökts hos ammande kvinnor. Man vet inte om Luxturna går över i modersmjölken. Tala om för din läkare om du ammar eller planerar att göra det. Din läkare kommer sedan att hjälpa dig att bestämma om du ska sluta amma eller inte få Luxturna, med hänsyn till fördelarna med amning för ditt barn och fördelarna med Luxturna för dig.

Körförmåga och användning av maskiner

Du kan få övergående synstörningar efter att du fått Luxturna. Kör inte och använd inte tunga maskiner förrän din syn återhämtat sig. Tala med läkare innan du återgår till dessa aktiviteter.

Luxturna innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur Luxturna ges

Luxturna kommer ges till dig i ett operationsrum av kirurger med erfarenhet av ögonkirurgi.

Luxturna ges under narkos. Läkaren kommer berätta för dig om narkosen och hur den ges.

Din läkare kommer avlägsna den klara gelen i ditt öga genom ett ögonkirurgiskt ingrepp och därefter injicera Luxturna direkt under din näthinna (det tunna ljusavkännande vävnadslagret i botten av ögat). Detta kommer upprepas i ditt andra öga med minst 6 dygns mellanrum. Efter varje ingrepp måste du ligga kvar för observation i några timmar. Under den tiden övervakar personalen din återhämtning och bevakar om några biverkningar uppkommit på grund av operationen eller narkosen.

Innan behandling med Luxturna påbörjas kan läkaren be dig ta en medicin som dämpar ditt immunsystem (kroppens naturliga försvar), för att det inte ska försöka stöta bort Luxturna när det ges. Det är viktigt att du tar denna medicin enligt de anvisningar som du fått. Sluta inte att ta medicinen utan att du har talat med läkaren innan.

Om du har fått för stor mängd av Luxturna

Eftersom det är en läkare som ger dig denna medicin, är det osannolikt att du får för stor mängd av den. Om detta händer, behandlar läkaren symtomen efter behov. Tala om för läkare eller sjukskötare om du får några synproblem.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjukskötare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Följande biverkningar kan förekomma hos användare av Luxturna:

Vanliga (kan inträffa hos upp till 1 av 10 personer)

- Fällningar under näthinnan

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- Förtvining av näthinnan (och åderhinnan)

Följande biverkningar kan förekomma som följd av injektionsproceduren:

Mycket vanliga (kan inträffa hos flera än 1 av 10 personer)

- Rött öga
- Gråstarr (katarakt, linsförgrumling)
- Ökat ögontryck

Vanliga (kan inträffa hos upp till 1 av 10 personer)

- Näthinneruptur (skadad näthinna)
- Ögonvärk
- Ögonsvullnad
- Näthinneavlossning
- Blödning i bakre delen av ögat
- Smärta eller ökat obehag i ögat
- Dimsyn i centrala synfältet på grund av hål i mitten av näthinnan
- Förtunning av ögats yta (dellen)
- Ögonirritation
- Ögoninflammation
- Känsla av att ha något främmande i ögat
- Obehag i ögat
- Avvikelse i ögats bakre del
- Illamående, kräkning, smärta i buken (magen), läppsmärta
- Ändrad elektrisk aktivitet i hjärtat
- Huvudvärk, yrsel
- Hudutslag, ansiktssvullnad
- Ångest
- Problem som kan uppstå vid placering av andningsrör i luftvägarna (intubering)
- Uppsprucket operationssår

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- Grumling i den geléaktiga massan i ögat (glaskroppen)
- Förtvining av näthinnan (och åderhinnan)

Blödning, svullnad och en ökad risk för infektioner kan uppstå på grund av att ögonvävnaderna utsatts för skada. Synen är nedsatt under dagarna efter operationen och går oftast över av sig själv. Tala om för läkaren om synen inte återkommer.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Luxturna ska förvaras

Luxturna förvaras av sjukvårdspersonalen på den avdelning där du behandlas. Koncentratet och vätskan måste förvaras och transporteras i fruset tillstånd vid $\leq -65\text{ °C}$. Sedan läkemedlet tinat får det inte återfrysas utan det ska lämnas i rumstemperatur (under 25 °C). Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter EXP.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är voretigen neparvovek. Varje milliliter koncentrat innehåller 5×10^{12} vektorgenom (vg). Koncentratet (0,5 ml extraherbar volym i en injektionsflaska på 2 ml för engångsdos) ska spädas 1:10 före administrering.
- Varje dos av spädd lösning innehåller $1,5 \times 10^{11}$ vektorgenom av voretigen neparvovek i en injicerbar volym på 0,3 ml.
- Övriga innehållsämnen i koncentratet är natriumklorid (se "Luxturna innehåller natrium" i avsnitt 2 i denna bipacksedel), natriumdivätefosfatmonohydrat (för justering av pH), dinatriumvätefosfatdihydrat (för justering av pH), poloxamer 188 och vatten för injektionsvätskor.
- Övriga innehållsämnen i vätskan är natriumklorid (se sista delen av avsnitt 2), natriumdivätefosfatmonohydrat (för justering av pH), dinatriumvätefosfatdihydrat (för justering av pH), poloxamer 188 och vatten för injektionsvätskor.

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade organismer.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Luxturna är ett klart, färglöst koncentrat för lösning för injektion under näthinnan; som tillhandahålls i en klar injektionsflaska av plast. Spädningsvätskan är en klar, färglös vätska som tillhandahålls i en klar injektionsflaska av plast.

Varje skyddspåse av folie innehåller en kartong med 1 injektionsflaska med 0,5 ml koncentrat och 2 injektionsflaskor med spädningsvätska (på 1,7 ml vardera).

Innehavare av godkännande för försäljning

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

Tillverkare

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Denna bipacksedel finns tillgänglig som audiofil och i tryckt form med stort typsnitt på nätsidan:

<http://www.voretigeneneparvovec.support>

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<http://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade organismer. Personlig skyddsutrustning (inklusive laboratorierock, skyddsglasögon och handskar) ska bäras vid hantering eller administrering av voretigen neparvovec.

Det intraokulära trycket bör följas före och efter administrering av läkemedlet och behandlas enligt detta.

Efter administrering ska patienter instrueras att omedelbart rapportera alla symtom som kan antyda endoftalmit eller näthinneavlossning och behandlas enligt detta.

Förberedelse före administrering

Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska med koncentrat och 2 injektionsflaskor med spädningsvätska för engångsbruk.

Före administrering ska Luxturna inspekteras visuellt. Om synliga partiklar, grumlighet eller missfärgning ses, får injektionsflaskan med engångsdosen inte användas.

Beredning av Luxturna ska ske under aseptiska förhållanden inom 4 timmar före administrering påbörjas och i enlighet med följande rekommenderade förfaringssätt.

Låt en (1) injektionsflaska innehållande engångsdos med koncentrat och två injektionsflaskor med spädningsvätska tina i rumstemperatur. När alla 3 injektionsflaskor (1 injektionsflaska med koncentrat och 2 injektionsflaskor med spädningsvätska) är upptinade bör spädning påbörjas. För att blanda innehållet, vänd försiktigt på injektionsflaskorna fem gånger.

Inspektera injektionsflaskorna med tanke på eventuella synliga partiklar eller andra avvikelser. Om avvikelser eller synliga partiklar föreligger, rapportera detta till innehavaren av godkännande för försäljning och använd inte läkemedlet.

Överför 2,7 ml spädningsvätska ur de två tinade injektionsflaskorna till en steril, tom injektionsflaska av glas på 10 ml med hjälp av en 3 ml spruta.

För spädning, dra upp 0,3 ml av tinat koncentrat i en 1 ml spruta och tillsätt detta i den sterila injektionsflaskan på 10 ml som innehåller spädningsvätskan. För att blanda innehållet korrekt, vänd försiktigt på injektionsflaskan åtminstone fem gånger. Undersök visuellt om några partiklar kan ses. Den spädda lösningen ska vara klar eller lätt opalescent. Märk 10 ml- flaskan av glas innehållande det utspädda koncentratet med: "Utspädd Luxturna".

Bered inte injektionssprutorna om injektionsflaskan visar sig vara skadad eller om det finns några synliga partiklar. Bered injektionssprutorna genom att dra upp 0,8 ml av den utspädda lösningen i en steril 1 ml spruta. Upprepa denna procedur för beredning av reservspruta. Sprutorna innehållande läkemedlet ska därefter överföras i en behållare avsedd för transport och transporteras till operationsavdelningen.

Åtgärder som ska vidtas vid oavsiktlig exponering

Oavsiktlig exponering måste undvikas. Lokala säkerhetsföreskrifter måste följas vid beredning, administrering och hantering av voretigen neparvovek.

- Personlig skyddsutrustning (inklusive laboratorierock, skyddsglasögon och handskar) ska användas då voretigen neparvovek hanteras eller administreras.
- Oavsiktlig exponering för voretigen neparvovek, inklusive kontakt med hud, ögon och slemhinnor, måste undvikas. Alla eventuella exponerade sår ska täckas över före hantering av läkemedlet.
- Allt spill av voretigen neparvovek måste hanteras med virusdödande medel, t.ex. 1 % natriumhypokloritlösning, och torkas upp med absorberande material.
- Alla material som kan ha kommit i kontakt med voretigen neparvovek (t.ex. injektionsflaska, spruta, kanyl, gasbinda, handskar, masker eller förband) måste kasseras enligt lokala säkerhetsföreskrifter.

Oavsiktlig exponering

- I fall av oavsiktlig yrkesmässig exponering (t.ex. stänk mot ögonen eller slemhinnor), skölj i minst 5 minuter med rent vatten.
- I fall av exponering av hud som inte är intakt eller av nålstick, rengör området grundligt med tvål och vatten och/eller med desinfektionsmedel.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas vid kassering av läkemedlet

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade organismer. Oanvänt läkemedel eller material måste kasseras enligt lokala riktlinjer för läkemedelsavfall.

Dosering

Behandlingen bör påbörjas och administreras av en näthinnekirurg med erfarenhet av makulakirurgi.

Patienterna får en (1) engångsdos med $1,5 \times 10^{11}$ vektor genom voretigen neparvovek i vardera öga. Varje dos med en total volym på 0,3 ml injiceras i det subretinala rummet. Administreringen i vardera ögat utförs separat på skilda dagar med tätt tidsintervall som dock inte får vara kortare än 6 dygn.

Immunomodulatorisk behandling

Innan immunomodulatorisk behandling påbörjas och före administrering av voretigen neparvovek ska patienten undersökas med tanke på minsta symtom på aktiv infektionssjukdom i kroppen, och om sådan infektion föreligger, ska behandlingen skjutas upp tills patienten återhämtat sig.

Det rekommenderas att den immunomodulatoriska behandling som ses i schemat nedan (tabell 1) påbörjas 3 dygn innan voretigen neparvovek administreras i det första ögat. Inledningen av den immunomodulatoriska behandlingen för det andra ögat ska följa samma schema och ersätta slutförandet av den immunomodulatoriska behandlingen för det första ögat.

Tabell 1 Pre- och postoperativ immunomodulatorisk behandling för varje öga

Preoperativt	3 dygn före administrering av Luxturna	Prednison (eller motsvarande) 1 mg/kg/dygn (högst 40 mg/dygn)
Postoperativt	4 dygn (inklusive administreringsdagen)	Prednison (eller motsvarande) 1 mg/kg/dygn (högst 40 mg/dygn)
	Efterföljt i 5 dygn	Prednison (eller motsvarande) 0,5 mg/kg/dygn (högst 20 mg/dygn)
	Efterföljt av 5 dygn med 1 dos vartannat dygn	Prednison (eller motsvarande) 0,5 mg/kg vartannat dygn (högst 20 mg/dygn)

Specialpopulationer

Äldre

Säkerhet och effekt av voretigen neparvovek hos patienter i åldern ≥ 65 år har inte fastställts. Data är begränsade. Någon dosjustering för äldre är dock inte nödvändig.

Lever- och njursvikt

Säkerhet och effekt av voretigen neparvovek hos patienter med lever- eller njursvikt har inte fastställts. Ingen dosjustering behövs för dessa patienter (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av voretigen neparvovek hos barn i åldern upp till 4 år har inte fastställts. Data är begränsade. Någon dosjustering för pediatrika patienter är inte nödvändig.

Administreringssätt

Subretinal användning.

Luxturna är en steril konzentratlösning för subretinal injektion som ska tinas upp och spädas innan den administreras.

Detta läkemedel får inte administreras med intravitreal injektion.

Luxturna är en injektionsflaska för engångsanvändning och endosadministrering i endast ett (1) öga. Läkemedlet administreras i vardera ögat genom subretinal injektion efter vitrektomi. För att undvika skada på fovea får läkemedlet inte administreras i omedelbar närhet av fovea.

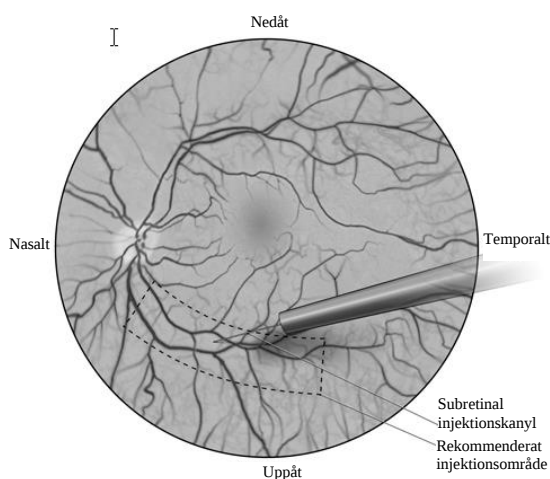
Voretigen neparvovek ska administreras i operationssal under kontrollerade aseptiska förhållanden. Patienten bör få adekvat anestesi före ingreppet. Pupillen i ögat som ska injiceras måste vara dilaterad och en mikrobicid med brett spektrum bör administreras topikalt före det kirurgiska ingreppet i enlighet med gängse medicinsk praxis.

Administrering

Följ dessa steg för att administrera voretigen neparvovek till patienter:

- Efter spädning och före administrering ska Luxturna inspekteras visuellt. Om synliga partiklar, grumlighet eller missfärgning ses, får läkemedlet inte användas.
- Koppla sprutan med det utspädda läkemedlet till förlängningsslangen och mikrokanylen för subretinal injektion. Läkemedlet injiceras långsamt genom förlängningsslangen och mikrokanylen för subretinal injektion i syfte att eliminera eventuella luftbubblor i systemet.
- Läkemedelsvolymen som avses för injektionen fastställs i sprutan genom att dra kolvspetsen till linjen som markerar 0,3 ml.
- Efter avslutad vitrektomi administreras Luxturna genom subretinal injektion med användning av en injektionskanyl avsedd för subretinal injektion införd via pars plana.
- Under direkt visualisering placeras spetsen av den subretinala injektionskanylen i kontakt med näthinneytan. Det rekommenderade injektionsstället bör lokaliseras längs den övre vaskulära arkaden, minst 2 mm distalt om foveamittpunkten. En liten mängd av läkemedlet injiceras långsamt ända tills antydan till en initial subretinal blåsa ses. Därefter injiceras den återstående volymen långsamt ända till den totala volymen på 0,3 ml är deponerad (figur 1).

Figur 1 Spetsen på den subretinala injektionskanylen placerad inom det rekommenderade injektionsområdet (kirurgperspektiv)



- Efter avslutad injektion avlägsnas den subretinala injektionskanylen från ögat.
- Eventuellt överblivet läkemedel måste kasseras efter injektionen. Reservesprutan får inte bevaras.
- Vätskan i ögat utbyts mot luft, varvid dränage av vätska nära retinotomin som uppkom under den subretinala injektionen noggrannt måste undvikas.
- Patientens huvud positioneras i ryggliggande position omedelbart efter ingreppet, och därefter, sedan patienten lämnat operationssalen, bör patienten bibehålla huvudets position i 24 timmar.